

Direzione SANITA'

Settore Organizzazione dei Servizi Sanitari Ospedalieri e Territoriali

DETERMINAZIONE NUMERO: 79 DEL: 31.12.2014  
Codice Direzione: A14000 Codice Settore: A14050  
Legislatura: 10 Anno: 2014

### Oggetto

Approvazione del PDTA del paziente con dolore oncologico, in attuazione di quanto disposto con D.G.R. n. 29-4854 del 31.10.2012 e con D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013.

Con D.G.R. n. 31-1482 del 11.02.2011 è stata istituita la Commissione di coordinamento della Rete regionale di Terapia del Dolore, i cui componenti sono stati nominati con determinazione dirigenziale n. 214 del 28.03.2011.

La Commissione suddetta ha, tra i propri compiti:

- Formulare proposte all'Assessorato [...] per la concreta realizzazione della Rete regionale [...] per la Terapia del Dolore, tramite l'elaborazione di specifici progetti, in considerazione delle necessità e del fabbisogno evidenziato sul territorio delle singole Aziende Sanitarie regionali;
- [...]
- Adottare strumenti di certificazione dell'effettiva erogazione [...] della terapia del dolore nelle strutture ospedaliere, residenziali e domiciliari;
- Adottare strumenti di controllo della qualità delle prestazioni;
- Perseguire il miglioramento continuo della qualità delle cure erogate;
- [...]
- Proporre all'Assessorato [...] elementi per lo sviluppo di strumenti per il governo clinico [...] in terapia del dolore, incluse la realizzazione e l'implementazione di linee guida;
- Favorire, la promozione culturale [...] della terapia del dolore, [...];
- [...].

Con D.G.R. n. 29-4854 del 31.10.2012 sono stati approvati il recepimento e l'iniziale attuazione dell'Intesa del 25.07.2012, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sulla proposta del Ministro della Salute, di cui all'art. 5 della Legge 15 marzo 2010, n. 38, di definizione dei requisiti minimi e delle modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore.

Con D.D. n. 156 del 07.03.2013 sono state individuate le specifiche delle prestazioni erogate dai Centri Hub&Spoke della Rete regionale di Terapia del Dolore e le loro modalità di funzionamento, in attuazione della D.G.R. n. 29-4854 del 31.10.2012.

All'Allegato A della determinazione di cui al paragrafo precedente, è specificata, nell'ambito della mission dei Centri Hub della Rete "[...] Implementazione di percorsi diagnostico/terapeutici (PDTA) integrati, il cui fine deve essere rappresentato da un miglioramento della qualità esistenziale dei pazienti affetti da sindromi dolorose croniche: ciò attraverso una riduzione dell'intensità del dolore, una riduzione della disabilità ad esso secondaria ed una corretta gestione delle risorse terapeutiche".

Con D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013 sono stati approvati i Programmi Operativi per il triennio 2013-2015, che prevedono, tra i risultati programmati, all'Azione 14.2.1: "Cure Palliative e terapia del dolore per il paziente adulto e pediatrico", "[...] elaborazione dei PDTA per i percorsi di terapia antalgica per alcune tipologie di dolore (es. oncologico, Low Back Pain)", da approvarsi con determinazione del Direttore della Direzione Sanità entro il 31/12/2014".

In attuazione di quanto sopra illustrato, un gruppo di lavoro interno alla Commissione di coordinamento della Rete regionale di Terapia del Dolore, in collaborazione con la Direzione del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, ha elaborato il PDTA del paziente affetto da dolore oncologico, di cui all'Allegato A, parte sostanziale ed integrante della presente determinazione. Tale PDTA – agli atti dell'ufficio competente della Direzione Sanità - tiene conto, come riferimento e confronto, delle principali linee guida, nazionali ed internazionali, riguardanti nello specifico l'oggetto del PDTA oppure il complesso delle problematiche legate al dolore oncologico. A supporto sono stati utilizzati testi e riferimenti normativi e protocolli operativi già in uso.

Per quanto sopra, risulta ora necessario approvare il PDTA del paziente affetto da dolore oncologico, di cui agli Allegati A, B e C, parti sostanziali ed integranti della presente determinazione.

Si precisa che l'intervento di cui al presente provvedimento è attuativo dei Programmi Operativi per il triennio 2013-2015, approvati con D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013, all'Azione 14.2.1: "Cure Palliative e terapia del dolore per il paziente adulto e pediatrico", "[...] elaborazione dei PDTA per i percorsi di terapia antalgica per alcune tipologie di dolore (es. oncologico, Low Back Pain)", da approvarsi con determinazione del Direttore della Direzione Sanità entro il 31/12/2014".

Si demanda ai responsabili aziendali della Terapia del dolore delle Aziende Sanitarie regionali, in raccordo con i componenti dei GIC di riferimento per le varie patologie tumorali, nell'ambito del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, di mettere in atto le misure necessarie alla condivisione dei percorsi dettagliati nel presente PDTA con tutti gli specialisti e le altre figure professionali coinvolte nel percorso assistenziale.

Inoltre, si incaricano le Direzioni Sanitarie Aziendali, cui la presente determinazione sarà notificata, di verificare periodicamente l'applicazione del PDTA in parola, in collaborazione con il Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, dandone comunicazione alla Direzione Sanità.

Si precisa, infine, che all'attuazione del PDTA del paziente affetto da dolore oncologico si provvederà nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi, o maggiori oneri per il bilancio regionale.

Tutto ciò premesso,

#### IL DIRETTORE

Vista la L.R. 23 del 28.07.2008 artt. 17 e 18;

Vista la D.G.R. n. 31-1482 del 11.02.2011;

Vista la D.G.R. n. 29-4854 del 31.10.2012;

Vista la D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013;

Vista la D.D. n. n. 214 del 28.03.2011;

Vista la D.D. n. 156 del 07.03.2013.

#### DETERMINA

- ❖ di approvare il PDTA del paziente affetto da dolore oncologico, di cui agli Allegati A, B e C, parti sostanziali ed integranti della presente determinazione;
- ❖ di dare atto che l'intervento di cui al presente provvedimento è attuativo dei Programmi Operativi per il triennio 2013-2015, approvati con D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013, all'Azione 14.2.1: "Cure Palliative e terapia del dolore per il paziente adulto e pediatrico", "[...] elaborazione dei PDTA per i percorsi di terapia antalgica per alcune tipologie di dolore (es. oncologico, Low Back Pain)", da approvarsi con determinazione del Direttore della Direzione Sanità entro il 31/12/2014;
- ❖ di demandare ai responsabili aziendali della Terapia del dolore delle Aziende Sanitarie regionali, in raccordo con i componenti dei GIC di riferimento per le varie patologie tumorali, nell'ambito del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, di mettere in atto le misure necessarie alla condivisione dei percorsi dettagliati nel presente PDTA con tutti gli specialisti e le altre figure professionali coinvolte nel percorso assistenziale;
- ❖ di incaricare le Direzioni Sanitarie Aziendali, cui la presente determinazione sarà notificata, di verificare periodicamente l'applicazione del PDTA in parola, in collaborazione con il Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, dandone comunicazione alla Direzione Sanità;
- ❖ di precisare che all'attuazione del PDTA del paziente affetto da dolore oncologico si provvederà nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi, o maggiori oneri per il bilancio regionale.

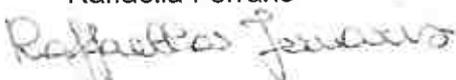
La presente determinazione sarà pubblicata sul B.U. della Regione Piemonte, ai sensi dell'art. 61 dello Statuto e 16 del DPGR 8/R/2002.

Avverso la presente determinazione è ammesso ricorso entro il termine di 60 giorni innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale.

Il Direttore della Direzione Sanità  
Fulvio Moirano



Il funzionario responsabile  
Raffaella Ferraris



ID: 50RFDOL0 6857-1149-47616



Allegato A

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE ( PTDA )  
DEL PAZIENTE CON DOLORE ONCOLOGICO



## Premessa

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel complesso delle sue fasi di definizione, costruzione, implementazione e monitoraggio, è uno strumento di coordinamento che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (ospedale, territorio) sono implicate nella presa in cura attiva e globale del cittadino che presenta un problema di salute e/o assistenziale. Il PDTA permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida e/o ai riferimenti presenti in letteratura e alle risorse disponibili, consente inoltre il confronto e la misura delle attività (processi) e degli esiti (outcomes), con l'obiettivo di raggiungere un continuo miglioramento dell'efficacia, dell'efficienza e dell'appropriatezza di ogni intervento. Soprattutto nell'ambito di patologie caratterizzate da cronicità e/o che necessitano di interventi sanitari ed assistenziali complessi che coinvolgono più attori, come nel caso specifico della "malattia dolore" oggetto di questa argomentazione, la costruzione e realizzazione di processi di cura e/o intervento favorisce l'uniformità, la congruità e la continuità degli interventi.

Il presente documento è congruo con quanto previsto dalla legge 38 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" (Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010).

La legge, prima in Europa, tutela all'art. 1 "il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore", ed individua tre reti di assistenza dedicate alla terapia del dolore, alle cure palliative ed al paziente pediatrico.

Le strutture sanitarie che erogano terapia del dolore o cure palliative devono assicurare un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei principi fondamentali della tutela della dignità e dell'autonomia del malato.

## Introduzione

Il PDTA proposto di seguito vuole essere il raccordo fra gli oncologi e i colleghi algologi dei Centri di Terapia del Dolore di riferimento all'interno della Rete per la terapia del dolore. Esso richiede naturalmente la condivisione dei criteri di ingresso nel percorso tra i diversi soggetti prima della sua adozione.

Si raccomanda ai medici oncologi di far riferimento, per iniziare il trattamento del dolore oncologico di intensità lieve e moderata, alle Linee Guida elaborate dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).

Si raccomanda, inoltre, agli oncologi di effettuare lo screening per identificare i pazienti con fattori di rischio di sviluppare "dolore difficile", come indicato nelle linee guida AIOM, per poterli segnalare tempestivamente agli specialisti della **Terapia** del Dolore.



## Elenco degli argomenti

### **1. Dolore correlato alle neoplasie**

### **2. Valutazione del dolore nel paziente oncologico**

- Valutazione multidimensionale
- Fattori prognostici di dolore difficile

### **3. Il controllo farmacologico del dolore**

- Cenni di farmacologia degli analgesici oppioidi
- La scelta dell'analgesico oppioide
- Come decidere il farmaco necessario seguendo le linee guida: farmaci di potenza proporzionale all'intensità del dolore.
- Come decidere il farmaco e razionalizzare l'uso degli analgesici.
- Oppioidi per dolore da leggero a moderato
- Oppioidi per dolore da moderato ad intenso

### **4. Criteri essenziali da seguire nel trattamento del dolore correlato al cancro**

- Dosaggi
- Rotazione o conversione di un oppioide in un altro oppioide
- Vie di somministrazione

### **5. Effetti collaterali degli oppioidi e loro gestione**

### **6. Il dolore refrattario**

- Definizione di sindrome dolorosa refrattaria
- Valutazione complessità del paziente oncologico con dolore refrattario

### **7. Procedure antalgiche interventistiche**



## 1. Dolore correlato alle neoplasie

Il dolore costituisce uno dei sintomi più frequenti nel paziente affetto da neoplasie; la frequenza varia in base al tipo di neoplasia infatti è più bassa nei pazienti affetti da leucemie e linfomi, mentre è molto più elevata nei tumori solidi. Può essere presente in ogni fase della malattia e può persistere anche dopo la remissione della neoplasia.

Per ottenere un efficace controllo del dolore occorre sempre effettuare un'accurata valutazione del dolore, con il fine di identificarne la patogenesi, il tipo e la sede, l'intensità e la temporalità, i fattori scatenanti e quelli attenuanti. Attraverso questa valutazione si ottengono tutte le informazioni riguardo l'interferenza del dolore sull'attività quotidiana, sulla vita sociale e di relazione, sul sonno, sull'appetito, sul tono dell'umore.

Applicando linee guida e raccomandazioni sulla terapia farmacologica con oppioidi per via sistemica si riesce a controllare con successo il dolore nella maggior parte dei pazienti con dolore correlato al cancro.

Spesso i pazienti oncologici lamentano più di una sede di dolore e possono essere presenti più di un tipo di dolore. Ogni tipo di dolore richiede di essere valutato considerando sede e irradiazione, fattori che lo sollecitano e lo alleviano e la temporalità e la sua intensità.

Ma è anche molto importante conoscere la stadiazione della malattia neoplastica e gli obiettivi delle cure antitumorali; infatti deve sempre essere impostato un trattamento multidisciplinare e multimodale del dolore, nel quale gli analgesici costituiscono il cardine della terapia.

## 2. Valutazione del dolore nel paziente oncologico

### Valutazione multidimensionale

La valutazione del dolore anche nel paziente oncologico deve identificare:

- il meccanismo patogenetico del dolore (dolore nocicettivo o neuropatico)
- le caratteristiche temporali (dolore acuto, continuo, episodico, persistente o cronico)
- le sedi e l'irradiazione (in caso di più sedi, classificarle secondo intensità)
- l'intensità del dolore continuo ed episodico mediante la scala NRS
- i fattori che peggiorano il dolore e i fattori in grado di alleviarlo
- la interferenza su n ore e su qualità del sonno
- la presenza di altri sintomi
- altri bisogni (psico-sociali, economici, di riabilitazione)
- la risposta a precedenti terapie analgesiche in termini di efficacia e di eventuali effetti collaterali



- i fattori prognostici di dolore difficile

### **Fattori prognostici di dolore difficile**

1. Pazienti più giovani
2. Dolore neuropatico
3. Dolore episodico o incident
4. Distress psicologico
5. Abuso di sostanze stupefacenti, pregresso o in atto, con possibilità di utilizzo inappropriato degli oppioidi o di precoce tolleranza
6. Impoverimento cognitivo con difficoltà di valutazione del dolore o ridotta tollerabilità ai trattamenti farmacologici
7. Elevata intensità del dolore alla presentazione iniziale

### **3. Il controllo farmacologico del dolore**

Solo la conoscenza sempre più approfondita dei sistemi presenti nel nostro Sistema Nervoso Centrale (SNC) e predisposti a facilitare o inibire i meccanismi di risposta che originano dalla attivazione dei nocicettori, in seguito a stimoli chimici, meccanici, termici, ha permesso di identificare tutti gli aspetti della esperienza dolorosa (nocicezione, sensazione, elaborazione della percezione, comportamento) e i suoi aspetti biologici, biochimici, emotivi, affettivi e culturali.

Lo studio della fisiopatologia del dolore ha consentito di conoscere le molecole che forniscono il substrato biochimico della nocicezione e dei recettori che, in tutto il SNC, rispondono alla loro stimolazione e queste conoscenze costituiscono il razionale della terapia farmacologica per alleviare il dolore.

Eseguita una corretta ed approfondita valutazione del dolore, la scelta basale dell'appropriata terapia analgesica è basata sulla correlazione tra l'intensità del dolore lamentata dal paziente e l'eventuale trattamento analgesico in corso.

La misurazione dell'intensità del dolore avviene mediante l'utilizzo di scale numeriche, verbali o visive; attraverso queste (scala da 0 a 10 per es. dove al punteggio da 5 in su si attribuisce al dolore sostanziale, ossia interferenza con la qualità della vita ) si è arrivati a classificare:

- dolore lieve** da 1 a 4  
**dolore moderato** da 5 a 6  
**dolore severo** da 7 a 10



Per la terapia del dolore, sono disponibili tre tipi di farmaci analgesici:

- un primo gruppo, i non oppioidi, è rappresentato dall'acido acetilsalicilico (ASA), dagli altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e dal paracetamolo;
- un secondo gruppo comprende gli oppioidi;
- un terzo gruppo comprende alcuni farmaci che non sono generalmente ritenuti degli analgesici e che agiscono come adiuvanti quando somministrati in associazione con i FANS e gli oppioidi, oppure possiedono un'attività analgesica specifica nei confronti di alcuni particolari tipi di dolore.

### **Cenni di farmacologia degli analgesici oppioidi**

Tra i sistemi deputati alla trasmissione e modulazione del dolore il sistema degli oppioidi endogeni, endorfine, è sicuramente quello di maggiore rilevanza.

Il termine endorfina significa morfina endogena ed indica l'insieme delle sostanze ad azione oppiaceo-simile presenti in vivo ed in particolare nel nostro organismo. Il significato funzionale degli oppioidi endogeni è quello di agire nella regolazione di inizio, durata ed entità della percezione dolorosa nell'ambito di meccanismi analgesici endogeni

Esistono tre principali famiglie di endorfine, tutte a struttura peptidica e tutte distribuite nel SNC: le endorfine propriamente dette (beta-endorfine), le encefaline e le dinorfine.

Nel SNC sono stati evidenziati quattro tipi di recettori per gli oppioidi endogeni, sui quali agiscono anche gli oppioidi esogeni. Vi sono recettori detti  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) e  $\delta$  (delta) identificati in base alla particolare affinità per un oppioide, a loro volta suddivisi in sottotipi a seconda di caratteristiche specifiche all'interno dei sistemi di modulazione del dolore.

Per ogni recettore esistono sostanze agoniste, agoniste parziali e antagoniste. La stessa sostanza che agisce come agonista su di un recettore può avere azione di antagonista su un recettore di un altro gruppo, ed in questo caso viene chiamata sostanza agonista-antagonista.

Anche la sostanza P ha la funzione di mediatore nella trasmissione degli impulsi dolorifici ed esplica la sua azione a diversi livelli: molto importante è l'effetto dei morfino-simili che legandosi ai recettori  $\mu$  presenti sulle fibre afferenti primarie al loro ingresso nel midollo spinale determinano una diminuzione della liberazione di sostanza P, a questo livello, con conseguente inibizione della conduzione degli impulsi nocicettivi.





La scala a tre gradini della O.M.S.

Nel 1986 nasceva una scala analgesica basata sull'uso sequenziale di tre gradini di analgesici, aventi ciascuno un analgesico standard: aspirina, codeina e morfina. A livelli crescenti di intensità del dolore il trattamento prevedeva il passaggio da un non oppioide ad un oppioide debole e poi a uno forte, in associazione o meno con analgesici non oppioidi; a tutti i livelli potevano essere usati farmaci adiuvanti per indicazioni specifiche.

Questa sequenzialità, all'inizio letta in modo assai rigido, nel tempo non è rimasta un vincolo assoluto. La logica "a gradini" e "in salita" è servita, soprattutto, a sottolineare il legame tra la quantificazione dell'intensità del dolore e l'appropriatezza della prescrizione dell'analgesico: oggi non si ritiene più necessario percorrere tutti i gradini della scala in modo sequenziale-quando, ad esempio, il ricorso a farmaci del 1° gradino è intuitivamente poco efficace- ma si pensa che il trattamento del paziente debba iniziare dal gradino ritenuto più appropriato rispetto all'intensità del dolore dichiarato.

C'è poi da considerare la potenza/efficacia dei farmaci di riferimento e delle loro famiglie.

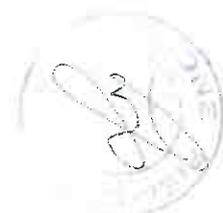
Esistono, per l'utilizzo nella pratica clinica, le tabelle di equi-analgesia che si basano sulla potenza relativa calcolata rispetto ad un farmaco di riferimento che è la morfina. Ma la potenza, cioè la dose necessaria a produrre uno specifico effetto, non può essere scambiata con l'efficacia, cioè l'effetto prodotto da una determinata dose di farmaco o l'effetto massimo che esso può produrre.

La scelta del primo farmaco analgesico si basa sempre sulla sua efficacia; la sostituzione tra farmaci ad efficacia sovrapponibile tiene sempre conto della potenza relativa.

Esistono diversi modi per classificare gli analgesici oppioidi a seconda che si consideri:

- la loro attività di agonisti, agonisti parziali e agonisti antagonisti;
- l'origine, naturale, semi sintetica e sintetica;
- analgesici deboli o forti in base al loro utilizzo riferito all'intensità del dolore.

Quest'ultima suddivisione fornisce la classificazione più usata nella pratica clinica e trova la sua visualizzazione più classica nella scala a tre gradini della OMS.



gli analgesici oppioidi si suddividono pertanto in:

- oppioidi per il trattamento del dolore da lieve a moderato sono la codeina e il tramadolo.
- oppioidi per il trattamento del dolore da moderato a intenso sono la morfina, il metadone, l'ossicodone, l'idromorfone, il fentanyl e la buprenorfina.

### La scelta dell'analgesico oppioide

#### Come decidere il farmaco necessario seguendo le linee guida: farmaci di potenza proporzionale all'intensità del dolore.

Non si può scegliere un farmaco senza conoscere l'intensità del dolore che si vuole trattare. Non si può trattare efficacemente un dolore senza conoscere la farmacologia degli analgesici disponibili. Esiste sempre un parallelismo tra la definizione dell'intensità del dolore e la scelta del trattamento farmacologico.

Alcuni oppioidi, quali ad esempio la morfina, agiscono mimando gli effetti indotti da alcuni composti prodotti dalle cellule animali indicati con il termine di *peptidi endogeni oppioidi* o *sistema degli oppioidi*, la cui natura chimica, proprietà biochimiche e distribuzione anatomica sono oggi ben definite. Le diverse funzioni di questo sistema, componenti del quale sono gli agonisti naturali dei recettori degli oppioidi, includono:

*il controllo sensoriale*, rilevante nella inibizione della risposta a stimoli dolorosi,

*la capacità di modulare le funzioni gastro-intestinali, endocrine ed autonome*,

*il controllo degli stati emozionali*,

*capacità cognitive* attraverso la modulazione dell'apprendimento e della memoria.

Tutti gli analgesici oppioidi si legano a recettori altamente specifici  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) e  $\delta$  (delta), localizzati in diverse aree cerebrali, particolarmente nella sostanza grigia peri-aqueduttale e nel midollo spinale.

Dal legame con il recettore scaturiscono tutte le azioni biologiche di questi farmaci: quella analgesica, nel nostro caso l'effetto terapeutico ricercato, ma anche quelle a carico di organi e apparati che costituiscono gli effetti collaterali indesiderati.

I differenti profili farmacologici (intensità e durata d'azione, effetti collaterali) degli analgesici oppioidi sono determinati dalla differente capacità di interagire con i singoli recettori e sottotipi recettoriali.

Rispetto al tipo di rapporto che si instaura tra oppioide e recettore si distinguono:

- Agonisti puri (morfina, metadone, fentanyl, codeina, tramadolo, idromorfone, ossicodone)
- Agonisti parziali (buprenorfina)
- Agonisti-antagonisti (pentazocina)



- Antagonisti (naloxone, naltrexone)..

Gli oppioidi agonisti puri riescono ad attivare massimamente i recettori, non possiedono effetto tetto e la loro azione analgesica aumenta in modo lineare con l'aumento della dose.

Gli oppioidi agonisti parziali riescono ad attivare in modo sub-massimale il recettore.

Gli oppioidi agonisti antagonisti agiscono su diversi recettori comportandosi da agonisti su alcuni e da antagonisti su altri.

Gli oppioidi antagonisti si legano al recettore bloccandone l'attività o scalzando l'agonista che lo occupa.

La velocità di distacco del farmaco dal recettore è uno dei fattori determinanti la durata d'azione.

La pratica clinica indica che le dosi di oppioidi necessarie ad alleviare il dolore variano da individuo a individuo, ma anche che questa variabilità dipende:

- dalla differente biodisponibilità delle diverse molecole;
- dalla diversa intensità degli stimoli dolorosi;
- dal diverso metabolismo;
- dal differente trasporto attraverso la barriera emato-encefalica.

La variabilità individuale, nell'ambito della farmacologia degli oppioidi, fa ipotizzare che la predisposizione genetica influenzi la risposta agli oppioidi.

- Il percorso dell'analgesico oppioide

Dopo l'assorbimento nel circolo sanguigno, o dopo la iniezione endovenosa, un analgesico oppioide deve lasciare il plasma per poter produrre la sua azione farmacologica, diffondersi nei tessuti e raggiungere i recettori specifici per esplicare la sua azione farmacologica.

Diversi fattori influenzano il percorso del farmaco sino al sito d'azione:

- il pH del plasma;
- la capacità del farmaco di legarsi con i vari elementi circolanti (es. proteine plasmatiche)
- la liposolubilità del farmaco.

Nel plasma solo la frazione del farmaco non legata e non ionizzata può abbandonare il circolo, determinando così il gradiente di concentrazione iniziale e quindi la velocità di diffusione. Più è alta la frazione di diffusione nel plasma e più è elevata la solubilità nei lipidi, tanto più rapidamente la molecola raggiungerà il cervello. Queste caratteristiche condizionano anche la velocità con la quale l'oppioide lascia il cervello, man mano che la concentrazione plasmatica del farmaco si abbassa in conseguenza dell'eliminazione e della sua



biotrasformazione. Gli oppioidi vengono metabolizzati a livello epatico da proteine dotate di attività enzimatica facenti parte della famiglia dei citocromi P450, in particolare da CYP3A4 e CYP2D6.

-Variabilità individuale

Anche se i meccanismi recettoriali sono comuni, essi sono sottoposti ad una serie di variabili individuali che modificano il rapporto tra dose somministrata ed effetti clinici:

- variabilità genetica nell'espressione dei recettori e dei sottotipi recettoriali;
- variabilità genetica del citocromo P450;
- produzione di diversi metaboliti attivi;
- coinvolgimento di differenti meccanismi patogenetici del dolore.

Da un paziente all'altro, esiste un'ampia variabilità riguardo alla concentrazione analgesica minima efficace, per ogni singolo oppioide. Questo fatto chiarisce come da un paziente all'altro il fabbisogno di analgesici oppioidi può essere molto diverso e, quindi, si rende sempre necessaria la personalizzazione del dosaggio.

#### Come decidere il farmaco e razionalizzare l'uso degli analgesici

L'OMS ha predisposto una classificazione dei farmaci per la terapia del dolore correlando potenza analgesica e intensità del dolore.

In questa rappresentazione a gradini, gli oppioidi sono raccomandati nel secondo e nel terzo gradino: per dolore da moderato a intenso. Non è un criterio essenziale, ma spesso si rende necessaria l'associazione degli oppioidi con farmaci adiuvanti per potenziare l'analgesia, per trattare sintomi concomitanti, per gestire alcuni effetti collaterali, per specificare l'effetto analgesico su un particolare tipo di dolore (es. dolore neuropatico)



### Oppioidi per dolore da leggero a moderato

Il secondo gradino prevede l'utilizzo di oppioidi per dolore di intensità da leggero a moderato, nella pratica definiti "oppioidi deboli". Si tratta, essenzialmente, di codeina e tramadolo, e della associazione tra FANS e oppioidi deboli (codeina+paracetamolo e tramadolo+ paracetamolo).

Oltre al vantaggio rappresentato dalla complementarità del meccanismo di azione, l'associazione oppioidi e FANS offre anche la possibilità di sfruttare il sinergismo a dosaggi minori per ogni singolo componente con una diminuzione della severità degli effetti collaterali.

### Codeina

La codeina deve probabilmente la sua attività analgesica alla demetilazione epatica e conseguente conversione in morfina (10% della dose); è associata al paracetamolo nelle preparazioni commerciali più comuni.

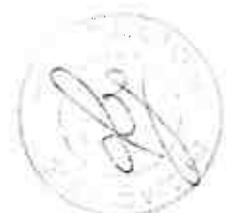
La codeina è stata considerata per anni uno standard del secondo gradino, relativo agli oppioidi cosiddetti deboli o altrimenti indicati per il dolore di moderata intensità, della scala analgesica proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Viene adoperata nel range di 90-240 mg/die, oltre il quale generalmente si suggerisce di procedere con oppioidi più efficaci, presumibilmente per la comparsa di un effetto tetto.

E' metabolizzata dal fegato tramite conversione in codeina-6glucuronide, che ha una potenza simile alla molecola progenitrice. La demetilazione a morfina costituisce una via minore (inferiore al 10%), con differenze individuali sostanziali, geneticamente predeterminata, grazie all'enzima CYP2D6.

Una buona quota di soggetti infatti tende a non produrre morfina, e costituisce una fascia di pazienti meno sensibili, per la mancata produzione di morfina che evidentemente svolge una funzione rilevante nell'analgesia fornita dalla codeina; quest'ultima pertanto risulta un profarmaco. -La Codeina non ha effetto analgesico se non prima metabolizzata a morfina, morfina 6 glucuronide: nel 10-30% dei paziente laddove ci siano lacune nel metabolismo, l'effetto analgesico della codeina potrebbe essere assente e dovrebbe essere evitata.

Il dosaggio va attentamente monitorato per le associazioni di farmaci con cui viene normalmente commercializzata.

E' disponibile in preparazioni per via orale, in associazione fissa con paracetamolo (30mg di codeina e 500 mg di paracetamolo) e ciò costituisce il limite del suo utilizzo nella pratica clinica, onde evitare l'assunzione di dosaggi elevati di paracetamolo.



### ***Tramadolo***

E' un analgesico centrale caratterizzato da una duplice azione: un'attività oppioide, infatti è un debole agonista puro dei recettori  $\mu$  ed una attività di inibizione del reuptake di serotonina e noradrenalina. Come per gli altri oppioidi, genotipi diversi del citocromo CYP2D6 possono pertanto modificare l'efficacia attesa della sostanza. Soggetti che metabolizzano scarsamente il tramadolo usufruiranno di un'analgesia inferiore a parità di dosaggio.

I metaboliti vengono eliminati per via renale. In pazienti con deficit della funzionalità epatica e renale l'emivita di eliminazione aumenta notevolmente, e gli intervalli di somministrazione dovrebbero di conseguenza essere aumentati.

Viene considerato un analgesico per il dolore di media intensità, corrispondente alla definizione di oppioidi deboli, con un dosaggio tetto attorno a 400-600 mg/die. Un massimo della dose pari a 400mg suddivisa in 4 somministrazioni da 100mg è raccomandata per un adulto con funzionalità epatorenale normale, mentre dosi più basse sono raccomandate per anziani over 75 aa e per i paziente con funzionalità renale ed epatica compromessa, pr evitare convulsioni.

Anche somministrato al dosaggio massimo (100mg ogni 6h) il Tramadolo non sarà mai potente come la morfina. E' disponibile in gocce, compresse, fiale, supposte.

Il tramadolo è inoltre disponibile in associazione fissa (37,5 mg di tramadolo con 325 mg di paracetamolo), somministrabile per via orale.

### **Oppioidi per dolore da moderato ad intenso**

Si tratta di oppioidi classificati al terzo gradino della scala OMS: morfina, ossicodone, fentanyl, idromorfone, buprenorfina, metadone.

### **Morfina**

La morfina è il prototipo di questa famiglia di sostanze. La morfina presenta una disponibilità per via orale abbastanza variabile, ma non oltre il 35%. La sua emivita di eliminazione 2-3 ore, è poco più breve della durata dell'effetto, per cui la tendenza all'accumulo è improbabile. La sua farmacocinetica rimane lineare anche per elevate dosi e per periodi prolungati di tempo. In realtà prevalentemente a livello epatico la morfina viene copulata con acido glucuronico nelle posizioni 3 e 6 e trasformata irreversibilmente in morfina 3-glucuronato (M3G) o morfina 6-glucuronato (M6G)] e solo in minima parte (10%) viene eliminata immodificata nelle urine.



La M3G prodotta in grosse quantità è inattiva nei riguardi del recettore mentre sembra esercitare effetti extra-opioidergici di tipo eccitatorio, La M6G è una molecola abbastanza attiva e contribuisce sostanzialmente all'attività clinica globale della morfina, particolarmente per somministrazioni prolungate.

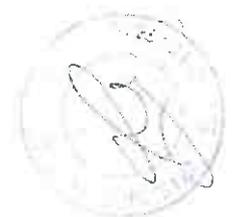
L'azione globale della morfina quindi è dettata dalla presenza contemporanea di più sostanze, almeno per somministrazioni croniche, che possono produrre attività differenti secondo le capacità individuali di metabolizzare quote in un senso o nell'altro. I prodotti di eliminazione sono sostanze idrofile, e pertanto passano con difficoltà la barriera emato-cerebrale, e vengono eliminate esclusivamente per via renale. L'accumulo di queste sostanze in presenza di una clearance renale ridotta pone dei problemi rilevanti in termini di induzione di tossicità per somministrazioni ripetute di morfina. L'insufficienza renale condiziona fortemente l'attività della morfina amplificandone gli effetti ed aumentando la suscettibilità clinica, non tanto per la molecola progenitrice, normalmente metabolizzata a livello epatico, ma piuttosto per la difficoltosa eliminazione dei metaboliti.

Un'attività funzionale epatica ridotta non modifica in maniera rilevante la farmacocinetica della morfina, grazie alla elevata capacità del tessuto di svolgere reazioni di glucuronazione, anche una minore attività metabolica, osservabile per esempio nelle fasi avanzate di un'epatopatia cronica può modificare i rapporti tra morfina ed i suoi metaboliti e risultare in effetti imprevedibili.

Il rapporto di equipotenza con la via parenterale è approssimativamente di 1:3. Esistono varie formulazioni di morfina per via orale, tra cui quella a lento rilascio che consente una maggior comodità per trattamenti prolungati, con somministrazioni ogni 12 ore, rispetto alle tradizionali quattro ore di intervallo con morfina pronta. E' disponibile inoltre in formulazione pronta sottoforma di sciroppo o sospensione, e in fiale da adoperare per via parenterale.

### Ossicodone

L'ossicodone è un oppioide semisintetico che si differenzia dalla morfina per delle particolarità farmacocinetiche e farmacodinamiche. La disponibilità per via orale è notevolmente superiore (superiore al 60%). E' metabolizzato dal citocromo CYP2D6 e convertito in ossimorfone e in un metabolita predominante inattivo, il nor-oxycodone. L'ossimorfone presenta una notevole attività analgesica ed una maggiore affinità con il recettore  $\mu$ , anche se prodotto solo in minime quantità, circa il 10% della sostanza progenitrice. Esistono



soggetti che hanno scarsa propensione a sintetizzare ossimorfone per una ridotta attività dell'enzima CYP2D6. L'ossicodone interagisce con altri farmaci che in comune vengono metabolizzati dallo stesso sistema di citocromi. Considerata la via metabolica, possono essere previste delle possibili interazioni farmacocinetiche (ad esempio con la fluoxetina, che è un potente inibitore dell'enzima catalizzatore).

I metaboliti sono molecole polari che vengono eliminate per via renale. L'eliminazione del farmaco o dei suoi metaboliti può pertanto essere compromessa in presenza di disfunzioni renali ed epatiche. Il profilo degli effetti collaterali si sovrappone a quello della morfina.

L'ossicodone possiede una potenza maggiore, rispetto alla morfina somministrata per os, di circa il doppio, grazie alla maggiore disponibilità per via orale.

E' disponibile per via orale a dosaggi variabili in combinazione a una dose fissa di paracetamolo (325 mg), ed in compresse a lento rilascio (da 5 a 80 mg).

L'ossicodone viene, a volte, collocato tra gli oppioidi del secondo gradino, Ma solo quando associato a basso dosaggio al paracetamolo.

### **Fentanyl**

La via transdermica è attuabile con farmaci molto potenti e liposolubili, proprietà che favoriscono il passaggio attraverso la barriera cutanea. Il fentanyl è 80-100 volte più potente della morfina per via orale. La conveniente modalità d'uso, con la dismissione attraverso un sistema transdermico, lo ha reso uno dei farmaci più popolari. Il farmaco viene trasformato in metaboliti minimamente attivi ed eliminati per via urinaria. Solo il 10% del farmaco viene eliminato immodificato nelle urine, ponendo pertanto limitati problemi nell'insufficienza renale di minore entità.

E' disponibile in dosaggi da 12 mcg/h a 100 mcg/h. Il sistema transdermico va sostituito ogni 3 giorni, anche se una minoranza di pazienti può richiedere intervalli di sostituzione più brevi (48-60 ore). La latenza d'azione è abbastanza lunga, raggiungendo una concentrazione plasmatica relativamente stabile dopo circa 16-24 ore, per cui è indispensabile prevedere l'assunzione di altri analgesici in questo intervallo. La sostanza viene a concentrarsi nel tessuto sottocutaneo, dove si deposita per essere successivamente immessa nel circolo sistemico. Naturalmente tale latenza viene abolita per le somministrazioni successive grazie al deposito sottocutaneo della sostanza che funziona da intermediario per l'assorbimento plasmatico.

100 mcg/h di fentanyl per via trans-dermica sono equi-analgesici a 100 mg di morfina per via parenterale e a 300 mg di morfina per via orale.



Malgrado l'apparente comodità di uso esistono delle precauzioni da adottare:

- evitare l'esposizione al calore poiché potrebbe verificarsi un incremento dell'assorbimento del farmaco e quindi un possibile sovradosaggio;
- verificare sempre che il sistema tran-derrmico sia ben aderente alla cute in tutta la superficie di applicazione;
- non utilizzare quando sono richieste frequenti variazioni di dosaggio;
- ricordare che dalla rimozione del cerotto il decadimento della concentrazione plasmatica del farmaco perdura per almeno 12 ore.

Il Fentanyl è disponibile anche in formulazioni assorbite dalle mucose orali e nasali - con dosaggi da 50 a 1600 mcg da usare nelle brevi ed intense riacutizzazioni della sintomatologia dolorosa (definite come dolore episodico intenso -DEI- o breakthrough pain).

### **Idromorfone**

L'idromorfone è un oppioide a breve emivita, analogo strutturalmente alla morfina. Viene assorbito efficacemente per via orale e va incontro ad un metabolismo di primo passaggio epatico con la produzione di metaboliti coniugati di tipo idrosolubile, che tendono ad accumularsi in presenza di scarsa funzionalità renale, e di di-idromorfina. La sua bio-disponibilità si aggira tra il 1:2 e 1:8 della dose orale.

Risulta 5-7 volte più potente della morfina. Dal punto di vista della farmacocinetica presenta delle analogie con la morfina. Gli effetti collaterali sono sovrapponibili a quelli della morfina.

E' disponibile una unica forma farmaceutica a lento rilascio (24 ore) con dosaggio 4,8,16,32,64 mg.

### **Buprenorfina**

La buprenorfina, sintetizzata dalla tebaina, è metabolizzata nel fegato. Viene trasformata in prodotti di coniugazione e norbuprenorfina, sostanze idrosolubili eliminabili per via renale, ma inattive. Pertanto può essere somministrata in presenza di una ridotta funzionalità renale. La buprenorfina presenta delle caratteristiche differenti nei riguardi del comportamento verso il recettore, infatti si comporta come agonista verso recettori  $\mu$  e come debole antagonista verso recettori  $\kappa$ . La sua attività intrinseca debole ha suggerito una minore efficacia rispetto agli altri oppioidi, facendola considerare un agonista parziale. Studi più recenti hanno minimizzato l'effetto tetto per le dosi terapeutiche normalmente adoperate nel dolore non neoplastico, generalmente comprese sotto i 2 mg/die, così come il rischio di indurre crisi di astinenza se somministrato con morfina durante il passaggio da un farmaco all'altro.



Per le sue caratteristiche di elevata solubilità e potenza, la buprenorfina, precedentemente disponibile sotto forma di compresse sublinguali o fiale per via parenterale, in ragione dello scarso assorbimento gastrointestinale, è stata formulata con un sistema trans-dermico a matrice, per la somministrazione controllata di 35 µg/h, 52.5 µg/h e 70 µg/h, corrispondenti rispettivamente a 0.8, 1.2, e 1.6 mg/die. Questo tipo di formulazione consente un uso più equilibrato evitando gli sbalzi di concentrazione plasmatica e riducendo quindi gli effetti di picco

### **Metadone**

Il metadone presenta una disponibilità orale elevata, pari a circa l' 80%. E' contraddistinto da una lunga e variabile emivita di eliminazione (18-36 ore), mentre l'analgesia dura circa otto ore. Una somministrazione prolungata pertanto, in mancanza di un monitoraggio della risposta clinica, può condurre a fenomeni di accumulo, sino al raggiungimento della fase di stabilizzazione plasmatica, quando la stessa quantità di farmaco somministrata viene eliminata. Il metadone è un farmaco a lenta estrazione dal circolo; viene captato prevalentemente dal fegato e qui metabolizzato e convertito a mezzo di una reazione di metilazione in un metabolita metilato inattivo eliminato con le feci o per via renale con le urine. Pertanto non risente in maniera determinante di una diminuita funzionalità renale.

Al contrario, condizioni di scarsa attività epatica comportano maggiori probabilità di accumulo, con un aumento dell'emivita di eliminazione. Il rapporto di potenza con la morfina è abbastanza variabile e certamente non si tratta di farmaci equipotenti. Per queste caratteristiche l'uso del metadone richiede un dosaggio iniziale molto basso da rivalutare nel tempo secondo la risposta clinica.

### **Tapentadolo**

E' un analgesico centrale caratterizzato da una duplice azione: un'attività oppioide, infatti è un agonista dei recettori mu, ed una attività di inibizione del reuptake della noradrenalina

Sono disponibili solo preparazioni a lento rilascio somministrabili per via orale.

La dose iniziale è compresa tra 50-100mg per os ogni 4h, con un massimo dosaggio pari a 500mg/die. Vi è carenza di pubblicazioni sull'utilizzo di dosaggi maggiori

## **4. Criteri essenziali da seguire nel trattamento del dolore correlato al cancro**

Criteri essenziali da seguire nel trattamento del dolore correlato al cancro:

- la somministrazione orale è -sempre dove possibile- da preferirsi alle altre vie di somministrazione;



- i farmaci vanno assunti ad orari fissi e non al bisogno;
- i dosaggi andrebbero sempre personalizzati (anche tenendo conto degli altri farmaci assunti);
- la scelta degli analgesici oppioidi è sempre riferita alla loro potenza;
- prima di sostituire un analgesico con un altro occorre sempre verificare che il farmaco sia stato assunto regolarmente, che sia stata aumentata adeguatamente la dose e che non sia mutata la qualità e l'intensità del dolore.

### Dosaggi

Il fabbisogno di oppioidi varia ampiamente da un paziente all'altro.

Si rende necessaria una fase di titolazione degli analgesici oppioidi (effettuabile con i farmaci a rilascio pronto) che permette di individuare non solo il dosaggio efficace per ciascun paziente, ma anche il miglior bilanciamento fra la dose efficace e gli eventuali effetti collaterali

Per la maggior parte degli oppioidi forti, prima di passare ad un altro oppioide, la dose dovrebbe essere aumentata fino a quando compaiono gli effetti collaterali;

una volta stabilita, mediante graduali aumenti, la dose ottimale in grado di fornire una analgesia adeguata, possibilmente per almeno quattro ore, questa dovrebbe essere somministrata per il dolore cronico secondo uno schema fisso.

Somministrare gli analgesici oppioidi ad orari fissi è molto più efficace che attendere il ritorno di un forte dolore prima di somministrare la dose successiva e ciò può consentire la riduzione della dose totale.

Nel caso di comparsa di dolori intercorrenti tra una dose e l'altra, dovrebbe essere prevista la possibilità di somministrare, tra le dosi regolari, una dose aggiuntiva di oppioidi.

L'analgesia controllata dal paziente (patient controlled analgesia - PCA) con somministrazione per via endovenosa, sottocutanea o per altre vie, è attualmente ampiamente impiegata.

Una volta individuata la dose necessaria a controllare efficacemente il dolore con le formulazioni a rilascio pronto, si possono somministrare al paziente preparazioni a rilascio lento e controllato.

Il rapporto di equianalgesia tra morfina somministrata per via orale e morfina per via sottocutanea è normalmente compreso tra 2:1 e 3:1 (20-30 mg di morfina orale sono equianalgesici con 10 mg di morfina iniettata sottocute).

Il rapporto di equianalgesia tra morfina somministrata per via orale e endovenosa è normalmente compreso tra 2:1 e 3:1



### **ROTAZIONE o CONVERSIONE di un oppioide in un altro oppioide**

Per convertire o ruotare un oppioide a un altro oppioide:

- 1) determinare il dosaggio attuale dell'oppioide assunto dal paziente in un periodo di 24h di pieno controllo del dolore
- 2) calcolare la dose equianalgescica del nuovo oppioide
- 3) se il dolore era controllato ridurre il dosaggio del 25-50% per permettere un'incompleta tolleranza crociata tra farmaci oppioidi differenti. Durante le prime 24 ore titolare l'analgescico fino ad un completo effetto analgesico.
- 4) Se invece la dose precedente era insufficiente a controllare il dolore, bisogna incominciare da una dose pari al 100-125% della dose equianalgescica
- 5) per determinare la dose da prescrivere per via orale dividere la dose totale del nuovo oppioide per il numero di somministrazioni al giorno ( per es: 6 somministrazioni per la morfina orale a pronto rilascio ; 2 somministrazioni per la morfina orale a rilascio ritardato, ogni 12 ore)
- 6) dal momento che non è stata dimostrata equianalgescia tra una specifica dose di fentanyl trans mucosale versus altri oppioidi o tra diverse formulazioni trans mucosali, conviene sempre iniziare con la dose più bassa e titolare l'efficacia

### **Vie di somministrazione**

Le varie modalità di somministrazione degli analgesici presentano consolidate indicazioni, vantaggi e controindicazioni

#### **Via orale**

Il trattamento con analgesici oppioidi per via orale è quello raccomandato per il controllo del dolore di intensità da moderata a severa.

La somministrazione per questa via si dimostra, infatti, in molte situazioni efficace, sicura, semplice, ben tollerata e a basso costo.

La praticità d'uso di preparazioni di morfina a lento rilascio, che consentono somministrazioni ad intervalli di 8-12 ore, ha ridotto notevolmente la prescrizione di soluzioni orali, che necessitano somministrazioni ogni 4 ore. Il loro utilizzo viene raccomandato soprattutto per il mantenimento di un'adeguata analgesia una volta raggiunto il dosaggio efficace giornaliero di oppioide. Inoltre, mantiene concentrazioni plasmatiche più stabili, evitando i picchi e riducendo, in tal modo, i rischi di effetti collaterali.



Le cause che più frequentemente richiedono la sospensione della somministrazione per via orale sono correlate alle condizioni cliniche del paziente, alla presenza di importanti effetti collaterali, alla necessità di somministrare, attraverso questa via, dosi molto elevate di farmaco, che ne rendono meno agevole e più onerosa l'assunzione.

#### Via rettale

La via rettale, per la somministrazione di analgesici, offre il vantaggio di non essere invasiva; tuttavia, la biodisponibilità del farmaco dipende da molteplici condizioni locali (stipsi, diarrea, presenza di feci, flogosi), che ne condizionano l'assorbimento. Da non sottovalutare la scarsa accettazione del paziente a ripetute somministrazioni giornaliere attraverso questa via e la possibilità che un uso prolungato possa determinare una scarsa tollerabilità locale.

#### Via intramuscolare

E' stata la via seguita fino a qualche tempo addietro. Attualmente è stata abbandonata, dando la preferenza ad altre vie di somministrazione, soprattutto per trattamenti di lunga durata.

Può essere utilizzata, per dolori acuti, quando l'accesso venoso è difficoltoso.

#### Via endovenosa

La via endovenosa permette un assorbimento sistemico completo e ed il conseguimento di un livello di analgesia in breve tempo.

La somministrazione di oppioidi, a boli singoli o ripetuti, è una modalità tra le più efficaci per il controllo del dolore acuto, mentre per il dolore cronico, che necessita di un trattamento di lunga durata, è prevista un'infusione continua di farmaco attraverso un catetere venoso centrale a lunga permanenza.

La scelta di un farmaco per l'infusione continua endovenosa dipende dal trattamento analgesico precedente e dalle caratteristiche farmacocinetiche dell'oppioide utilizzato; in particolare dalla sua emivita plasmatica.

Dall'inizio della terapia è necessario un tempo pari a 4-5 volte quello dell'emivita plasmatica per raggiungere lo steady-state e la stabilizzazione dell'effetto antalgico. Ed è per questo motivo che, utilizzando oppioidi a lunga emivita plasmatica, si può incorrere nel rischio di un'analgesia inadeguata, durante i primi giorni del trattamento, e una tossicità ritardata, a meno di non ricorrere ad adeguamenti della posologia.



### Via transdermica

Per questa via vengono utilizzati sistemi (cerotti) che permettono un rilascio continuo del farmaco attraverso la cute a dosi e tempi preordinati.

Poiché è necessario che i farmaci somministrati abbiano una potenza analgesica sufficiente per essere incorporati in minima quantità nel sistema, attualmente gli unici oppioidi utilizzati sono il fentanyl e la buprenorfina.

Il sistema transdermico permette il rilascio sistemico continuo del farmaco per un periodo di 72 ore. La velocità di rilascio è relativamente costante e dipende dalla diffusibilità attraverso gli strati epidermici e dalle caratteristiche dell'apposita membrana del cerotto.

L'assorbimento varia in rapporto a molteplici fattori:

- Integrità della cute
- Flogosi cutanea
- Età del paziente
- Differenze etniche

Differenze della permeabilità cutanea nelle varie regioni del corpo (nel caso del fentanyl), tuttavia, non è importante, in quanto possiede una diffusibilità attraverso la cute più lenta di quella consentita dal flusso ematico locale)

E' questa una via di somministrazione efficace, vantaggiosa, soprattutto per i bambini e per tutti quei pazienti, i quali non possono assumere farmaci per via orale.

E' una modalità non invasiva. Tuttavia, non è indicata all'inizio della terapia analgesica, quando, cioè non è ancora stabilito il dosaggio giornaliero, in quanto sono necessarie circa 15 ore per ottenere una concentrazione plasmatica adeguata. Allo stesso modo, non sono possibili aggiustamenti rapidi della posologia e la sua sostituzione con altri farmaci deve avvenire in modo graduale. Ad esempio, sono necessarie almeno 17 ore affinché la concentrazione plasmatica di fentanyl si riduca del 50%.

### Via spinale

I farmaci somministrati per via spinale controllano sia il dolore tissutale (muscolo-scheletrico, viscerale), che quello neurogeno-radicolare.

Producendo un'analgesia controllabile per topografia ed estensione, è un'importante misura per fronteggiare sindromi dolorose particolarmente intense, per le quali le altre vie risultano o poco efficaci, o gravate da effetti collaterali, o che richiedono elevati dosaggi di oppioidi.



Gli analgesici oppioidi, con questa modalità possono essere associati ad anestetici locali e cortisonici (prevalentemente utilizzando la via peridurale).

Per dolori cronici, che richiedono terapie prolungate, la somministrazione può prevedere la modalità per infusione continua, o intermittente, attraverso appositi cateteri collegati a reservoir sottocutanei.

#### Via sottocutanea

Viene utilizzata in alternativa alla via orale. I farmaci possono essere somministrati a boli singoli intermittenti o in infusione continua mediante pompe elastomeriche o elettromeccaniche.

L'infusione dei farmaci viene effettuata mediante aghi a farfalla o angio-set di calibro sottile (23-25 G) posizionati nel tessuto sottocutaneo della regione toracica o addominale

I fattori coinvolti nell'assorbimento dei farmaci per via sottocutanea sono numerosi:

- caratteristiche fisico-chimiche della sostanza iniettata
- diffusione locale ( volume iniettato, concentrazione, peso molecolare, pH locale, superficie esposta)
- regione anatomica e condizione dei tessuti
- fattori biologici(flusso ematico e linfatico, età, presenza di edema)
- fattori infiammatori locali, relativi a farmaci che provocano la formazione di microcristalli

#### Via transmucosa

Vengono utilizzate le mucose orali (sub-linguale, buccale, gengivale, nasale). La permeabilità dei farmaci è più alta nell'area sub-linguale e più bassa a livello gengivale.

Un peculiare vantaggio di questa via è costituito dal fatto che il farmaco passa direttamente nel circolo sistemico, evitando il "first pass" epatico. Da preferire, comunque, l'utilizzazione di compresse, piuttosto che fluidi in modo da evitare la diffusione attraverso la cavità orale con possibilità di deglutizione o dispersione all'esterno.

### **5. Effetti collaterali degli oppioidi e loro gestione**

La maggior parte degli effetti collaterali si manifesta all'inizio del trattamento ed ha carattere transitorio (fatta eccezione per la stipsi)

#### Stipsi

E' causata dalla riduzione della motilità intestinale.



Misure Preventive:

- Lassativo stimolante +ammorbidente delle feci e aumentare la dose di lassativo in concomitanza dell'aumento di dosaggio dell'oppiaceo
- Aumentare l'apporto di liquidi
- Aumentare l'introduzione di fibre con la dieta
- Esercizio fisico, se possibile

Se si sviluppa la stipsi

- Valutare cause e gravità della stipsi
- Trattare le eventuali altre cause
- Titolare il fabbisogno massimo di lassativo+ ammorbidente delle feci, con l'obiettivo di una evacuazione spontanea ogni 2 giorni
- Rimozione dell'ostruzione
- Considerare l'utilizzo di farmaci non oppioidi, in associazione, al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi

Se la stipsi persiste

- Rivalutare cause e gravità
- Considerare l'aggiunta di altra sostanza, come: idrossido di magnesio 30-60 ml/die, bisacodile 2-3 cp/die o 1 supposta /die, lattulosio 30-60 ml/die, sorbitolo 30 ml ogni 2 hx3, poi in ragione del bisogno.
- Clistere
- Considerare l'uso di procinetici
- Considerare l'uso di antagonisti degli oppioidi (metilnaltrexone disponibile in fiale per somministrazione sottocute).
- Considerare utilizzo di analgesici per via spinale o tecniche neuroablative al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi.

Nausea

Causata da stimolazione della zona trigger chemorecettore del midollo allungato, da ridotto svuotamento gastrico e/o aumentata eccitabilità vestibolare.

Misure Preventive:

- rendere disponibili antiemetici nel momento della prescrizione degli oppioidi

Se si sviluppa la nausea



- prendere in considerazione altre cause del disturbo (per es. stipsi, patologie del SNC, chemioterapia, radioterapia, ipercalcemia);
- prendere in considerazione l'utilizzo di farmaci non oppioidi, in associazione, al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi;
- prendere in considerazione l'utilizzo di proclorperazina, aloperidolo 0,5-1 mg ogni 6-8 ore per os o alizapride o levosulpiride;
- se la nausea persiste, somministrare antiemetici per una settimana ad orario fisso, poi passare ad una assunzione al bisogno
- prendere in considerazione l'aggiunta di antagonisti della serotonina (granisetron 2 mg /die per os, ondansetron 8 mg due volte al giorno per os, dolasetron 100-200 mg per os o palonosetron 300 µg/kg EV

Se la nausea persiste oltre una settimana

- rivalutare cause e gravità della nausea
- cambiare oppioide

Se la nausea persiste dopo la sostituzione di diversi oppioidi e la adozione delle misure precedenti:

- rivalutare cause e gravità della nausea;
- considerare la possibilità di utilizzare analgesici per via spinale o tecniche neuroablative al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi.

### Sedazione

Misure Preventive:

- iniziare la somministrazione degli oppioidi con dosi appropriate sulla base delle informazioni anamnestiche e per lo stato clinico;
- in caso di necessità di aumento di dosaggio, considerare l'eventualità di un aumento pari al 25-50%.

Se si sviluppa la sedazione o se persiste oltre una settimana dall'inizio della terapia con oppioidi:

- prendere in considerazione altre cause (per es. patologie del SNC, contemporanea assunzione di altri farmaci sedativi, disidratazione, ipercalcemia, sepsi, ipossiemia);
- prendere in considerazione l'utilizzo di farmaci non oppioidi, in associazione, al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi.
- Prendere in considerazione il cambio di oppioidi;



- prendere in considerazione l'utilizzo di dosi inferiori dell'oppioide utilizzato, purché somministrato più frequentemente per ridurre il picco di concentrazione.

Se la sedazione persiste nonostante il cambio di oppioidi e l'adozione delle misure precedenti:

- rivalutare cause e gravità sottese alla sedazione

- considerare la possibilità di utilizzare analgesici per via spinale o tecniche neuroablative al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi.

#### Depressione respiratoria

Si può generare come effetto collaterale grave (FR inferiore o uguale a 8 atti al minuto) anche se così raro da non costituire un problema ricorrente nella pratica clinica: Se si manifesta si associa sempre a riduzione del livello di coscienza.

- Se si manifestano problemi respiratori rilevanti ed improvvisi o modificazioni nello stato di coscienza, considerare la possibilità di somministrazione di naloxone. Diluire la fiala di naloxone (0,4 mg) in 10 ml di sol. fisiologica e somministrare 1 ml ogni minuto, fino a miglioramento del sintomo. Tuttavia è importante essere pronti alla somministrazione ripetuta di naloxone perché l'emivita degli oppioidi è generalmente più lunga di quella del naloxone. Se il paziente non risponde nell'arco di 10 minuti, deve essere esaminata la possibilità dell'esistenza di altre cause sottese all'alterato stato neurologico.

#### Delirio

- Valutare innanzi tutto le cause che potrebbero essere sottese allo stato di delirio) (ipercalcemia, patologie del SNC, metastasi cerebrali, assunzione di altri farmaci psicoattivi.

-Considerare il cambio di oppioidi.

-Considerare l'utilizzo di analgesici non oppioidi, al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi.

-Considerare l'utilizzo di aloperidolo 0,5-2 mg per os ogni 4-6 ore, o altro farmaco neurolettico

#### Deficit cognitivo e motorio

Dosi stabili di oppioidi per un periodo superiore alle due settimane, non interferiscono con le funzioni cognitive e psicomotorie. Queste funzioni devono però essere monitorate durante la somministrazione iniziale e la successiva fase di adeguamento del dosaggio.



### Ritenzione urinaria

Possono determinare ritenzione urinaria a causa di contrazione dello sfintere vescicale, aumento di tono del muscolo detrusore e depressione della risposta centrale a stimoli provenienti dalla vescica. La riduzione del farmaco può essere sufficiente a risolvere il problema in associazione a farmaci alfa-bloccanti.

### Prurito

Il prurito correlato al trattamento con oppioidi si verifica principalmente con gli oppioidi somministrati per via spinale ed è solitamente limitato al viso e al dorso.

Il suo meccanismo non è noto ma sembra essere mediato centralmente. Può essere controllato da idrossizina per via orale.

### Sindrome da tossicità da oppioidi

L'insorgenza è associata con dosi molto elevate di oppioidi (spesso superiori a 100 mg di morfina /h o altro oppiaceo equivalente) e/o in occasione di rapido aumento del dosaggio

Si accompagna spesso a condizioni di disidratazione, insufficienza renale o nei pazienti debilitati dalla fase avanzata di malattia

I sintomi sono: diffusa iperalgesia, alterazioni dello stato di coscienza (sedazione o confusione, agitazione, delirio), scosse mio-cloniche.

La gestione migliore della situazione consiste nella rotazione dell'oppioide. Solo in casi estremi si rende necessaria la sospensione temporanea degli analgesici oppioidi e l'impiego di analgesici non oppioidi o l'applicazione di procedure antalgiche interventistiche.



## 6. Il dolore refrattario

### Definizione di sindrome dolorosa refrattaria

Le sindromi dolorose refrattarie al trattamento farmacologico con oppiacei per via sistemica possono presentarsi con una frequenza che varia tra il 5 e il 10%. Si parla di dolore refrattario quando persiste nonostante:

- l'aumento di dosaggio degli oppiacei e la rotazione degli oppiacei
- trattamento "aggressivo" degli effetti collaterali importanti
- l'ottimizzazione dei farmaci per breakthrough pain
- l'ottimizzazione dei farmaci adiuvanti

### Valutazione complessità del paziente oncologico con dolore refrattario

È, come sempre, molto importante l'identificazione della patogenesi della sindrome dolorosa e la comprensione della fisiopatologia dei disturbi osservati.

In linea generale la valutazione dei pazienti con dolore refrattario deve essere il risultato di una collaborazione con i centri specialistici e interdisciplinari che operano all'interno delle reti di terapia del dolore, tenendo anche conto che oltre agli aspetti strettamente clinici esiste una molteplicità di fattori psico-sociali che possono complicare ulteriormente il trattamento del paziente.

Il fine ultimo della valutazione è quello di definire quale tecnica di neuromodulazione farmacologia, attraverso la via peridurale o subaracnoidea, sia più appropriata per ottenere efficacia analgesica e semplicità di gestione.

## 7. Procedure antalgiche interventistiche

Alcuni pazienti sperimentano un controllo inadeguato del dolore nonostante la terapia farmacologica, o non possono tollerare un programma di titolazione degli oppioidi a causa degli effetti collaterali. Alcuni pazienti possono preferire terapie di tipo interventistico invece di un regime terapeutico cronico.

Le tecniche invasive, in alcuni casi, si sono dimostrate efficaci nell'eliminare o ridurre significativamente l'intensità del dolore e/o possono consentire una riduzione importante degli analgesici sistemici.

Le terapie interventistiche includono i blocchi nervosi, la vertebroplastica, la cifoplastica e altre tecniche che possono essere usate per il sollievo del dolore da cancro.

Le maggiori indicazioni per l'invio del paziente a procedure interventistiche includono pazienti sofferenti per dolore che probabilmente può essere alleviato da blocchi nervosi (per es. blocco del plesso celiaco per



pancreas e addome superiore, blocco del plesso ipogastrico superiore per addome inferiore, blocco nervi intercostali, nervi/plessi periferici) e/o in pazienti che non ottengono un'adeguata analgesia e/o che presentano effetti collaterali intollerabili. Per esempio ad un paziente con neoplasia del pancreas che non ha tollerato gli oppioidi o non riceve adeguata analgesia può essere proposto un blocco neurolitico del plesso celiaco.

Il blocco neurolitico del plesso celiaco può offrire qualche miglioramento nel controllo del dolore rispetto agli analgesici per via sistemica ed è generalmente associato ad una riduzione degli effetti avversi.

Sono disponibili parecchie strategie invasive se il paziente non raggiunge un'adeguata analgesia.

Uno degli approcci è rappresentato dalle infusioni loco-regionali di analgesici (epidurali, intratecali e del plesso regionale).

Questo approccio minimizza la distribuzione dei farmaci ai recettori cerebrali, evitando potenzialmente gli effetti collaterali dovuti alla somministrazione sistemica.

La via intratecale di somministrazione degli oppioidi può essere considerata nei pazienti con sedazione intollerabile, confusione, e/o inadeguato controllo del dolore con la somministrazione sistemica di oppioidi.

Questo approccio è strumento prezioso per migliorare l'analgesia nei pazienti che hanno dolore a causa di una varietà di sedi anatomiche (testa collo, estremità superiori ed inferiori, tronco).

La cifoplastica percutanea o la vertebroplastica può essere usata per il trattamento di metastasi vertebrali di tipo osteoclastico od in caso di compressioni da fratture vertebrali o instabilità vertebrale, per le quali la chirurgia non è fattibile o indicata.

La vertebroplastica/cifoplastica aiuta a ripristinare la stabilità meccanica, riducendo il dolore ed i sintomi neurologici.

Le procedure neurolesive possono essere impiegate per sindromi con dolore ben localizzato (per esempio dolore alla schiena dovuta alla sindrome delle faccette articolari o dell'articolazione sacro-iliaca, dolore viscerale dovuto a neoplasie pelviche/addominali).

Le procedure di neurostimolazione sono state indicate come utili nelle neuropatie dolorose periferiche indotte da chemioterapia, nelle nevralgie, nella CPRS, ecc.

L'ablazione con radiofrequenza si è dimostrata efficace nel trattamento del dolore da lesioni ossee, specialmente in quei casi in cui non si è riusciti a raggiungere un'adeguata analgesia senza effetti collaterali intollerabili.

Le strategie interventistiche sopra elencate non sono appropriate se il paziente è riluttante o nei pazienti con infezioni, coagulopatia, o aspettativa di vita molto breve.



Inoltre l'esperto che effettua gli interventi deve essere a conoscenza di tutti i farmaci che il paziente sta assumendo che possano aumentare il rischio di sanguinamento (anticoagulanti come warfarin ed eparina, agenti antiplastrinici come clopidrogel e dipiridamolo, o agenti antiangiogenetici come bevacizumab).

Se occorre, il paziente deve sospendere il farmaco per un adeguato periodo di tempo prima della procedura analgica e riprendere la somministrazione dopo la procedura solo dopo un periodo stabilito.



## Bibliografia

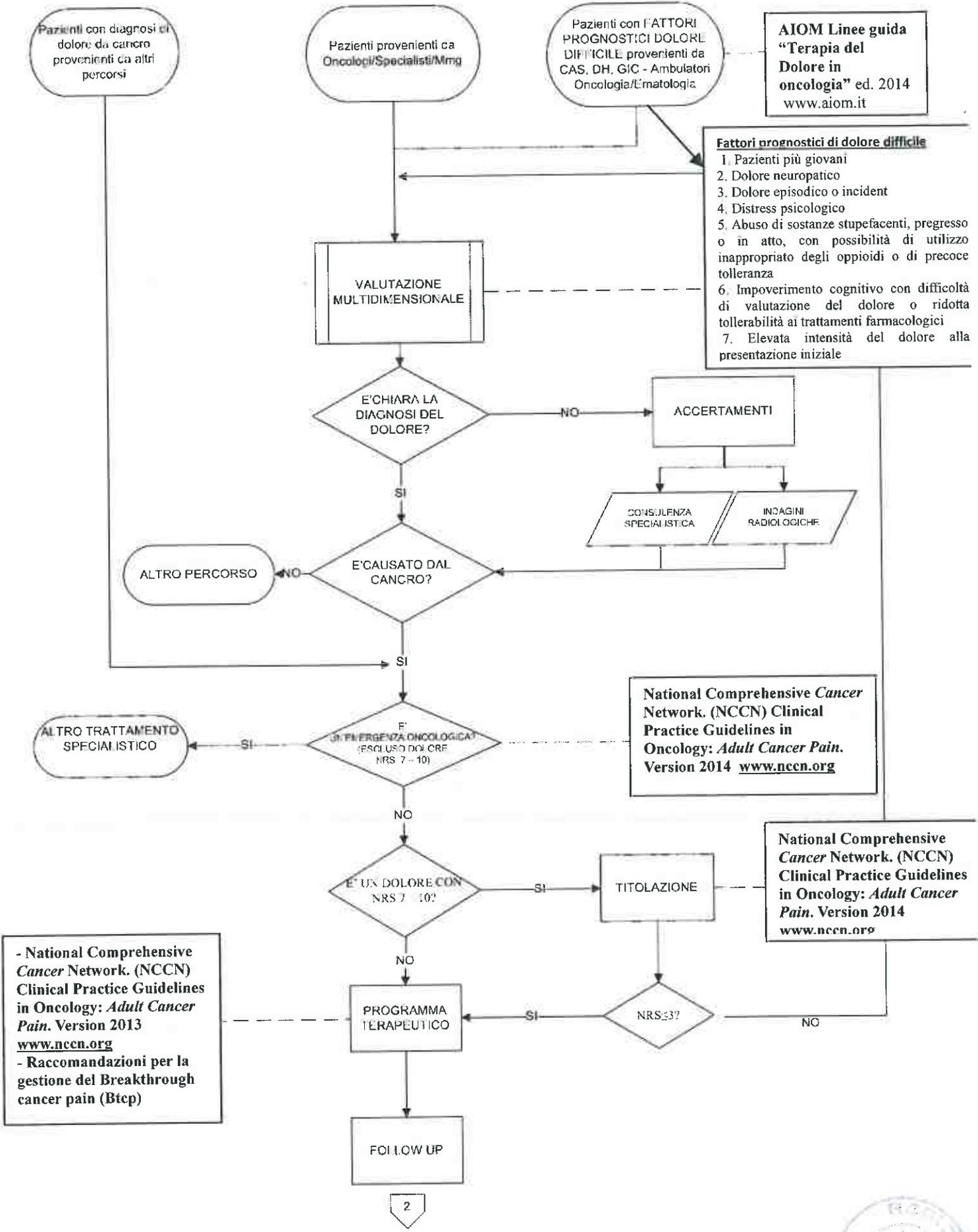
- ✧ AIOM Linee guida TERAPIA DEL DOLORE IN ONCOLOGIA ed. 2014  
[www.aiom.it](http://www.aiom.it)
- ✧ National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: *Adult Cancer Pain*. Version 2013 e 2014 [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- ✧ EAPC Opioid Guidelines 2012  
[www.eapcnet.eu/.../EAPCOpioidGuidelines2012/](http://www.eapcnet.eu/.../EAPCOpioidGuidelines2012/)
- ✧ Raccomandazioni per la gestione del Breakthrough cancer pain (Btcp)  
La Rivista Italiana di Cure Palliative Numero 1 primavera 2010 - [www.sicp.it](http://www.sicp.it)
- ✧ *Cancer Pain Management. British Pain Society, 2010 (Review document April 2014 : the information to still be valid)* [www.britishpainsociety.org](http://www.britishpainsociety.org)
- ✧ D. Amadori, O. Corli, F. De Conno, M. Maltoni, F. Zucco; Libro italiano di cure palliative (sec. Edizione); Paletto editore, 2007
- ✧ Burton AW1, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Hassenbusch SJ 3rd, Arens JF. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain.  
Pain Med. 2004 Sep;5(3):239-47.
- ✧ Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011; 25:494–503.
- ✧ Comprehensive Consensus Based Guidelines on Intrathecal Drug Delivery Systems in the Treatment of Pain Caused by Cancer Pain  
*Pain Physician* 2011; 14:E283-E312 • ISSN 2150-1149
- ✧ G. Frova, "Terapia del dolore da cancro". Lombardo editore, 1989
- ✧ Goodman & Gilman's, "The pharmacological basis of therapeutics elementh" eleven edition, Mc Graw-hill, 2006
- ✧ S. Mercadante, Il dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento, Elsevier Masson, 2008, Milano
- ✧ R. Portenoy "contemporary Diagnosis and management of Pain in Oncologic and Aids patients"  
Handbook in Health Care Co, USA, 1998
- ✧ P.D. Wall e R. Melzack, "Textbook of Pain". Churchill Livingstone, 1999

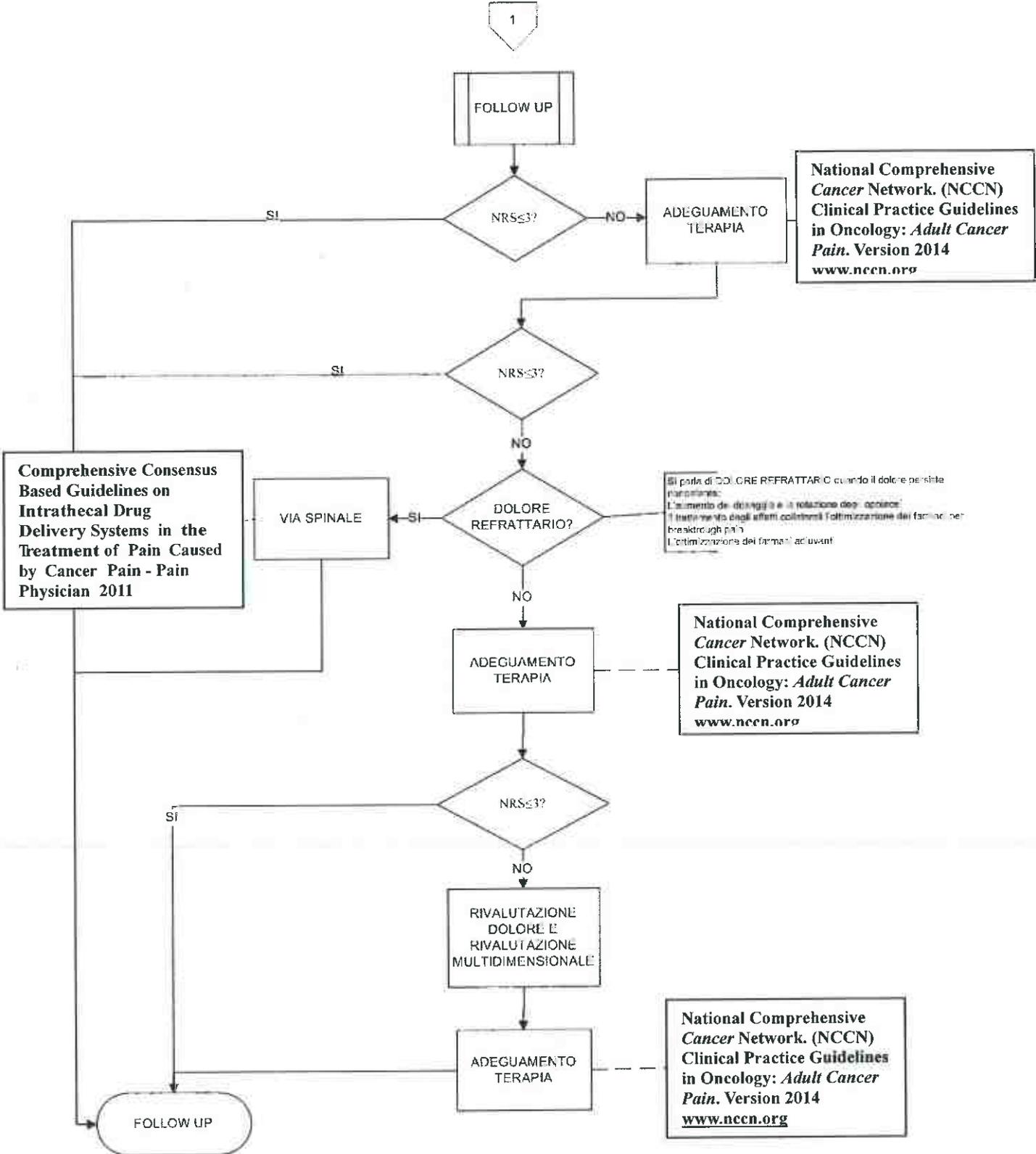


*[A long, thin, curved line, possibly a signature or a scribble, extending diagonally across the page.]*

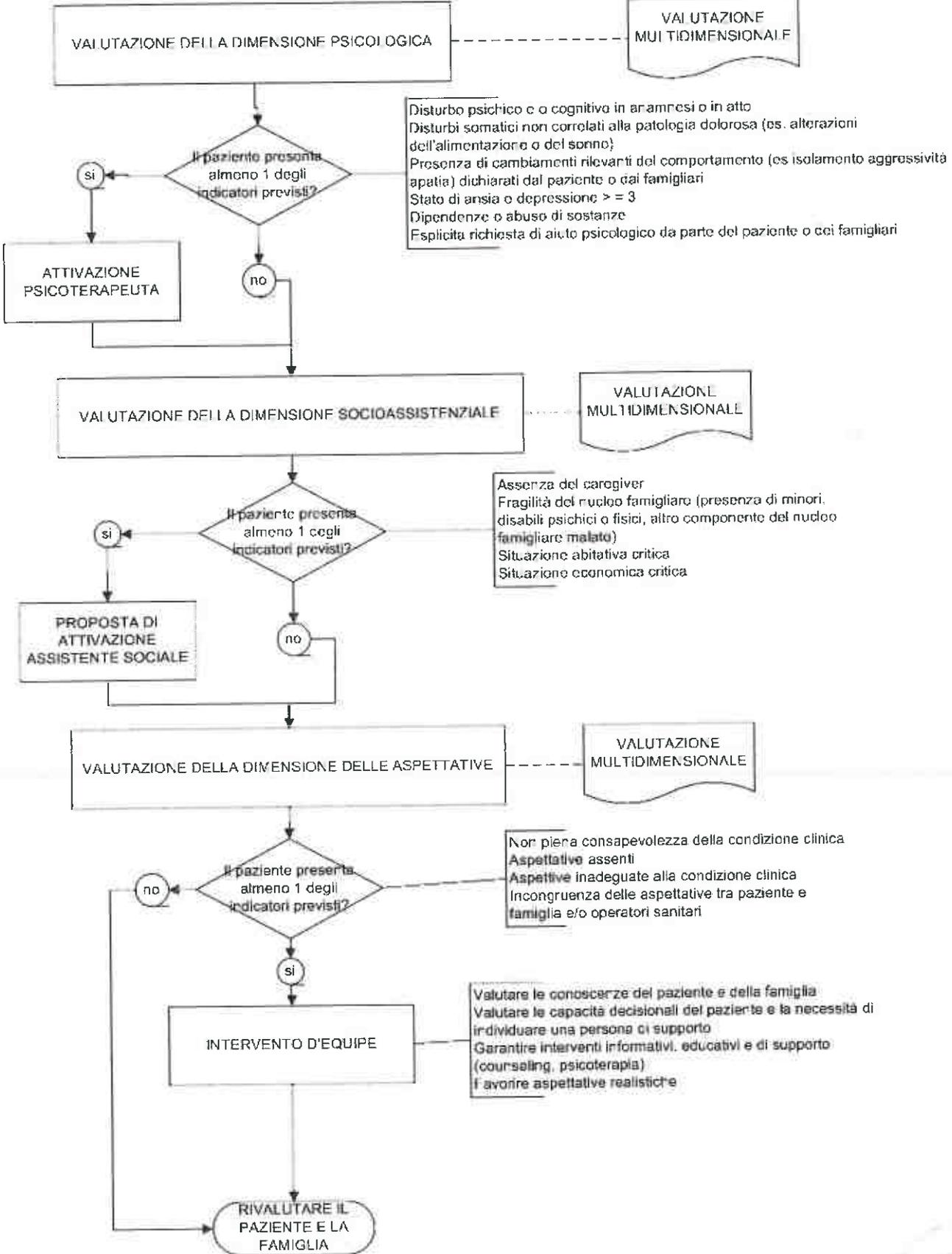


# Flow chart PDTA del paziente affetto da dolore oncologico





VALUTAZIONE DELLA DIMENSIONE PSICOSOCIALE DEL PAZIENTE CON DOLORE



*[Handwritten signature]*

